

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2000 年11 月30 日 (30.11.2000)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 00/71602 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C08G 69/44, 81/00, 65/333, A61L 27/14, 17/10 (OGURA, Atsuhiko) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日 2-26-2 Ibaraki (JP). 岩崎博司 (IWASAKI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒300-4117 茨城県新治郡新治村高岡 1875 Ibaraki (JP). 田中信治 (TANAKA, Shinji) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園 2-15-5 Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03181
- (22) 国際出願日: 2000 年5 月18 日 (18.05.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/139293 1999 年5 月19 日 (19.05.1999) JP (74) 代理人: 弁理士 酒井 一 (SAKAI, Hajime); 〒102-0083 東京都千代田区麹町5 丁目7 番地 秀和紀尾井町 TBRビル Tokyo (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本油脂株式会社 (NOF CORPORATION) [JP/JP]; 〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿4 丁目20 番3 号 Tokyo (JP). (81) 指定国 (国内): JP, US.
- (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小倉敦彦 (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: POLYMER, IN VIVO DEGRADABLE MATERIAL, AND USE

(54) 発明の名称: ポリマー、生体内分解性材料および用途

(57) Abstract: A polymer having a satisfactory balance between in vivo degradability and satisfactory mechanical properties, which is an A<sup>1</sup>BA<sup>2</sup> type polymer comprising a segment A<sup>1</sup> and a segment A<sup>2</sup> each having a modified amino acid and a segment B consisting of polyethylene glycol with a number-average molecular weight of 8,000 or higher bonded at one end to the segment A<sup>1</sup> and at the other end to the segment A<sup>2</sup>, and has a number-average molecular weight of 10,000 to 600,000; an in vivo degradable material which comprises the polymer; and a film for preventing tissue adhesion, an artificial dura mater, a suture, an implant preparation, or a sustained-release drug base each comprising the degradable material.

(57) 要約:

生体内分解性及び良好な力学的特性をバランス良く有するポリマー及び生体内分解性材料であって、修飾アミノ酸を有するセグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>と、数平均分子量8000以上のポリエチレングリコールからなるセグメントBとからなり、セグメントBの一端にセグメントA<sup>1</sup>が結合し、セグメントBの他端にセグメントA<sup>2</sup>が結合した、数平均分子量10000～600000のA<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型のポリマー、該ポリマーを含む生体内分解性材料及び該材料からなる組織癒着防止膜、人工硬膜、縫合糸、インプラント製材又は薬物徐放性基材。

WO 00/71602 A1

## 明細書

### ポリマー、生体内分解性材料および用途

#### 技術分野

本発明は、生体内分解性を有するトリブロックコポリマー等のポリマー、良好な力学的特性を有する生体内分解性材料、該材料を用いた、組織癒着防止膜、人工硬膜、縫合糸、インプラント製材並びに薬物徐放性基材に関する。

#### 背景技術

生体材料に用いる高分子材料には、非発熱性、非アレルギー性等の非毒性、組織及び生体へ適合させるための力学的特性、物質分離性、薬物徐放性等の用途に応じた種々の機能性が求められる。

例えば、外科手術後に起こる組織の癒着を防止するための癒着防止膜には、良好な組織への装着性、組織への非付着性及び低刺激性、手術後再摘出を不要とするための生体内分解性、組織の動きに対する追従性に優れた力学的強度及び弾性等の物性が求められる。

しかし、従来開発されている生体材料は、要求される機能性等のバランスが必ずしも満足しうるものではなく、これらの条件をバランスよく満たした材料の開発が望まれている。

ところで、ABA型のトリブロックコポリマーとして、Bがポリエチレングリコール、Bの両端であるAが、疎水性のポリ- $\beta$ -ベンジルーL-アスパルテート(以下、PBLAと略記することがある)あるいはポリ- $\beta$ -ベンジルーL-グルタメート(以下、PBLGと略記することがある)を用いたポリマーが提案されている(高分子論文集, Vol. 42, No. 11, 731-738(1985))。

しかし、従来提案されているABA型のトリブロックコポリマーは、Bであるポリエチレングリコール部分の数平均分子量が何れも6000以下である。また、このようなトリブロックコポリマーは、良好な力学的特性が得られず、しかも生体内における崩壊速度が速すぎるため、生体内分解性材料として使用できない。

#### 発明の開示

本発明の目的は、生体内分解性及び良好な力学的特性をバランス良く有するト

## 2

リブロックコポリマー等のコポリマー及び該コポリマーを用いた生体内分解性材料を提供することにある。

本発明の別の目的は、生体内分解性及び良好な力学的特性をバランス良く備え、生体材料としての種々の機能を有する組織癒着防止膜、人工硬膜、縫合糸、インプラント製材及び薬物徐放性基材を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、特定分子量を有する親水性のポリエチレングリコールの両端に、疎水性の修飾アミノ酸を有するセグメントを備えた、特定分子量のトリブロックコポリマー等のポリマーが、良好な強度、弾性、低刺激性及び生体吸収性を有することを見出し本発明を完成した。

本発明によれば、修飾アミノ酸を有するセグメント $A^1$ 及びセグメント $A^2$ と、数平均分子量8000以上のポリエチレングリコール(以下、PEGと略記することがある)からなるセグメントBとからなり、セグメントBの一端にセグメント $A^1$ が結合し、セグメントBの他端にセグメント $A^2$ が結合した、数平均分子量10000～600000の $A^1BA^2$ 型のポリマーが提供される。

また本発明によれば、前記 $A^1BA^2$ 型のポリマーを含む生体内分解性材料が提供される。

更に本発明によれば、前記生体内分解性材料を用いた組織癒着防止膜が提供される。

更にまた本発明によれば、前記生体内分解性材料から実質的になる人工硬膜が提供される。

また本発明によれば、前記生体内分解性材料から実質的になる縫合糸が提供される。

更に本発明によれば、前記生体内分解性材料から実質的になるインプラント製材が提供される。

更にまた本発明によれば、前記生体内分解性材料から実質的になる薬物徐放性基材が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1において合成したトリブロックコポリマーの $^1\text{H}$ -NMRスペクトラムを示す図である。

図2は、実施例1において合成したトリブロックコポリマーのGPCスペクトラムを示す図である。

図3は、実施例5及び比較例5において行なった生体内分解性試験の結果を示すグラフである。

#### 発明の好ましい実施の態様

本発明の $A^1BA^2$ 型のポリマーは、修飾アミノ酸を有するセグメント $A^1$ 及びセグメント $A^2$ と、特定の数平均分子量のポリエチレングリコールからなるセグメントBとからなり、セグメントBの一端にセグメント $A^1$ が結合し、セグメントBの他端にセグメント $A^2$ が結合した、所定の数平均分子量を有するポリマーである。

本発明のポリマーの数平均分子量は10000～600000である。ポリマーの数平均分子量が10000未満又は600000を超える場合には、生体に埋入される材料に求められる力学的特性及び非刺激性を満足する生体内分解性が得られ難い。

本発明の $A^1BA^2$ 型のポリマーにおいて、セグメントBの数平均分子量は、得られるポリマーの生体内における良好な崩壊速度及び力学的特性をバランスさせるために、8000以上、好ましくは8000～50000、更に好ましくは10000～40000、最も望ましくは12000～30000である。セグメントBの数平均分子量が8000未満の場合、所望の物性が得られない。セグメントBの数平均分子量が50000を超える場合は、製造時における原料PEG製品の粘度が高くなり、取り扱い難く好ましくない。

本発明の $A^1BA^2$ 型のポリマーにおいて、セグメント $A^1$ 及びセグメント $A^2$ の各々の数平均分子量は、得られるポリマーの力学的特性と崩壊速度とを良好にバランスさせるために、望ましくは200～150000、更に望ましくは200～40000、最も望ましくは500～10000である。また、セグメント $A^1$ 及びセグメント $A^2$ の合計の数平均分子量は、好ましくは1000～3000

00、更に好ましくは2000～80000、最も好ましくは1000～20000である。セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>の合計の数平均分子量が1000未満あるいは300000を超える場合、十分な力学的特性を有するポリマーが得られ難いので好ましくない。

本発明における上記各セグメントの数平均分子量は、各セグメントを調製する際の原材料分子量や仕込み量等により容易に制御できる。

本発明のポリマーを構成するセグメントBは、上記数平均分子量のポリエチレングリコールからなる親水性のセグメントである。

セグメントBとしては、例えば、両末端に1級アミノ基を有する市販のPEG等が使用できる。末端に備えるアミノ基としては、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

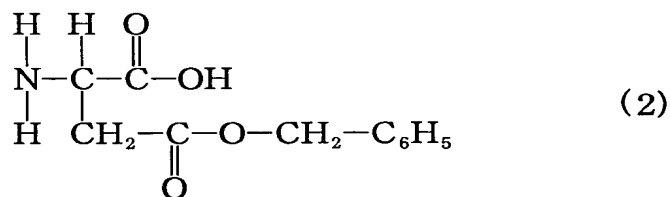
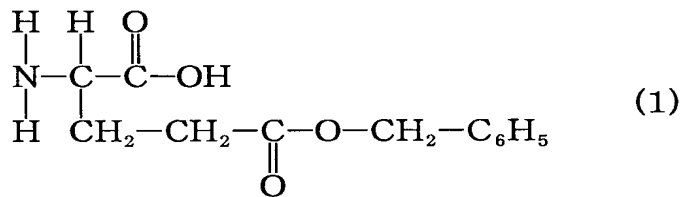
本発明のポリマーを構成するセグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>は、疎水性を示す修飾アミノ酸を有するセグメントであって、各々は同一でも異なっても良い。また、そのユニットは1以上であればよいが、得られるポリマーに良好な生体内分解性を発揮させるためには、複数の修飾アミノ酸ユニットのみから構成された、ポリ修飾アミノ酸であるのが望ましい。

前記修飾アミノ酸又はポリ修飾アミノ酸は、例えば、ホスゲン法によりアミノ酸-N-カルボン酸無水物(NCA)を合成する際に、官能基であるカルボキシル基、アミノ基、水酸基、チオール基等を保護基によって保護したアミノ酸又はポリアミノ酸を意味する。

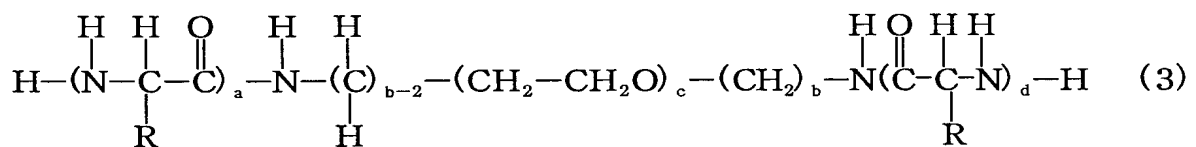
前記修飾アミノ酸又はポリ修飾アミノ酸において、アミノ酸分子中の、保護されるべき官能基がカルボキシル基の場合の保護基としては、例えば、ベンジル基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基又は高級のアルキル基等が挙げられる。保護されるべき官能基がアミノ基の場合の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、o-ニトロフェニルスルフェニル基等が挙げられる。保護されるべき官能基が水酸基の場合の保護基としては、例えば、ベンジル基、アセチル基等が挙げられる。保護されるべき官能基がチオール基の場合の保護基としては、ベンジル基等が挙げられる。

前記修飾アミノ酸又はポリ修飾アミノ酸において、アミノ酸としては、例えば、アラニン、ロイシン、リジン又はバリン等が好ましく挙げられる。

前記セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>を構成する好ましい修飾アミノ酸としては、式(1)で示されるγ-ベンジルグルタミン酸(以下、BLGと略記することがある。)、式(2)で示されるβ-ベンジルアスパラギン酸(以下、BLAと略記することがある。)が挙げられる。



本発明のA<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型のポリマーとしては、特に生体に対して低刺激性が要求される分野に使用する場合、式(3)で表されるトリブロックコポリマーが好ましく挙げられる。



式中、a及びdは前記A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>の繰り返し数であって、5～80の整数が好ましい。bは前記Bと、A<sup>1</sup>又はA<sup>2</sup>との結合部におけるメチレン部の繰り返し数であって、1～10の整数が好ましい。cはオキシエチレン基の繰り返し数で200～1200の整数が好ましい。Rとしては-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>が好ましく挙げられ、各Rは同一若しくは異なっているいても良い。なお、各繰り返し数は、先に示した数平均分子量となるように適宜変更することができる。

本発明のA<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型のポリマーは、式(3)で示されるトリブロックコポリマー

の1種又は2種以上の混合物が好ましい。

本発明のポリマーの製造は、公知の合成方法を適宜組合せて行なうことができる。例えば、上述の両末端に1級アミノ基を有する市販のPEG等を開始剤として、修飾アミノ酸-N-カルボン酸無水物(NCA)を開環重合させる方法等により得られる。

重合反応には、通常、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)、1,4-ジオキサン等から選ばれる1種又は2種以上の溶媒、もしくはこれらから選ばれる溶媒とジクロロメタン又はクロロホルムとの混合溶媒を用いることができる。

前記開環重合させる際の反応温度は、20～50℃が好ましく、また反応時間は6～36時間が好ましい。

このような重合反応は、古くよりリビングアニオン重合として知られており、アミノ酸がラセミ化することなく、比較的均一な分子量のポリマーを得ることができる。

ところで、数平均分子量が10000以下のトリブロックコポリマーの鎖長を延長することにより、マルチブロックコポリマーを合成することができるが、マルチブロック化するために鎖長延長剤又は触媒が必要である。この場合、分散度が広がるため分子量及び力学的特性の制御が困難である。また、鎖長延長剤又は反応触媒の残存がしばしば問題になる。本発明のポリマーの製造においては、上述のとおり、反応触媒又は鎖長延長剤を必要としないためこのような問題を回避することができる。

本発明の生体内分解性材料は、上述の本発明のポリマーを含む材料であって、所望形状に成形することにより得ることができる。例えば、本発明のポリマーを、塩化メチレン及び／又はクロロホルム等の有機溶媒に溶解し、キャスト法等によりシート状に成型することができる。

このようにして得られる生体内分解性材料は、セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>としての修飾アミノ酸又はポリ修飾アミノ酸と、セグメントBとしてのPEGとからなる微細二相構造を有し、ブロックセグメント長及びセグメント比に依

存した力学的強度とゴム弾性を発現する。

セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>が、ポリ-β-ベンジル-L-アスパルテート及び／又はポリ-β-ベンジル-L-グルタメートであるポリマーは、低毒性かつ低刺激性高分子として知られるPEGと、光学的に活性なアミノ酸及び医薬品添加物として使用されているベンジルアルコールのエステルとから構成されるため、特に良好な生体適合性及び生体吸収性を発現する。

本発明の生体内分解性材料の生体内分解速度は、用いる本発明のポリマーにおける、疎水性のセグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>と、親水性のセグメントBとの数平均分子量又は分子量比等を適宜コントロールすることにより制御することができる。また、シートに成形した場合には、該シートの厚み等を適宜コントロールすることによっても生体内分解速度を容易に制御することができる。

本発明の生体内分解材料は、本発明のポリマーに加えて、他のポリマーを含んでいても良い。他のポリマーとしては、例えば、ヒアルロン酸、コラーゲン、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。

本発明の組織癒着防止膜又は人工硬膜は、本発明のポリマーを用いて、膜を形成する公知の方法によりシート状に成型することによって得ることができる。生体内における崩壊速度は、用いる本発明のポリマーの分子量や、各セグメントの分子量比及びシート厚さによって適宜制御することができる。

本発明の縫合糸は、本発明のポリマーを、繊維状に成型することによって得ることができる。縫合糸の生体内における崩壊速度は、用いる本発明のポリマーの分子量や、各セグメントの分子量比によって適宜制御することができる。

本発明のインプラント製材又は薬物徐放性基材は、疎水性薬物を本発明のポリマーと共にシート又はマイクロゲル等に成型することにより得ることができる。薬物の徐放速度は、本発明のポリマーの全数平均分子量と、各セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>の数平均分子量とを適宜変化させることによって制御できる。

また、インプラント製材の場合、中空糸や管状の形態に成形することもできる。このようなインプラント製材は、生体内に留置し、その後徐々に分解させる用途に使用できる。



本発明のポリマーは、保水性、ハイドロゲル形成能、生体内加水分解性等の固有の特徴を示すので、上記用途に加えて、例えば、トイレタリー製品や化粧品等の種々の製品に応用展開することもできる。

本発明のポリマーは、疎水性のセグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>と、所定分子量の親水性のPEGからなるセグメントBとを備え、且つ数平均分子量が10000～600000であるので、各セグメントの分子量や、それらの分子量比を適宜選択することにより、生体内での良好な力学的特性及び非刺激性を保持して、分解速度を調節することができる。従って、組織癒着防止膜、縫合糸、インプラント製材あるいは薬物徐放性基材等の生体に埋入される生体内分解性材料として有用である。

また本発明のポリマーは、水中でハイドロゲルを形成するが、このハイドロゲルは十分な柔軟性を有しており、水中で膨潤した状態のまま室温において長期静置しても膨潤直後の形態が失われないという優れた特性を有するので、種々の用途への使用が期待できる。

本発明の生体内分解性材料は、特に、組織癒着防止膜として用いた際、組織に装着する際のハンドリング、ゲル化後の軟組織に対する追従性に優れる。

#### 実施例

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されない。例中の分析方法及び条件等を以下に示す。

##### <<sup>1</sup>H-NMRの測定方法>

機種；日本電子(株)社製、JNM EX-270(JEOL)

溶媒：DMSO-d<sub>6</sub>、測定温度：80℃、内部標準：DMSO

##### <GPCによる分子量の測定方法>

GPCの機種；東ソー株式会社製、システムSC-8020

カラム：TSK gel G3000Hhr+G4000Hhr(2本)、

溶離液：DMF(10mM塩化リチウム含有)、

流速：0.8ml/分、RI標準物質：PEG

##### <生体内分解性の試験方法>

生体内分解性の試験は、まず、一片 2 c m の正方形に裁断した試料ポリマーシートを、開腹した 8 週齢の雄性 d d y マウスの腹腔内へ埋入する。次いで、このシートが組織表面の体液を吸収し組織に接着し、迅速に柔軟化して周囲軟組織に対して追従性を示すことを確認した後、腹膜を縫合する。このようなシートが埋入されたマウスを、翌日から 3 日間飼育し、毎日 3 匹ずつ屠殺して開腹後、埋入したシートを取り出し、乾燥重量を測定する。この測定結果と、埋入前のシート重量との差を求め生体内分解性の試験結果とする。

#### <癒着防止試験方法>

癒着防止試験は、まず、7 週齢の雌性 W i s t a r ラット 1 7 匹の腸骨静脈基部を 3 - 0 絹糸で結紮し止血後、約 1 m m 下流を切断する。処置全域に試料のポリマーシートを貼付し、腹膜及び皮膚を縫合する。1 週間後に開腹し癒着の有無を判定する。癒着防止率は以下の式に従って測定した。

$$\text{癒着防止率(\%)} = (\text{癒着あり} / \text{全数(=癒着あり+癒着なし)}) \times 100$$

#### <引張り強度試験>

得られたハイドロゲルを、2 m m 幅の短冊状に裁断し、試験の直前まで水中に保存した。伸び測定は、を用いて、各サンプル 5 回ずつ行ない、3 点の平均値を求めて結果とした。また、最大荷重は 3 点の平均値を断面積で除して求めた。

#### 実施例 1

乾燥不活性ガス雰囲気下、両末端にアミノプロピル基を有する P E G ( 2 0 0 0 g / m o l ) 1 . 0 g を、4 0 ° C の油浴中で N , N - ジメチルホルムアミド ( D M F ) 7 m l に溶解し、 $\beta$ -ベンジルー L - アスパルテート - N - カルボン酸無水物 ( B L A - N C A ) 1 . 0 g ( P E G 1 モルに対して 8 0 当量) を加えた。1 晩反応を行なった後に、氷冷したジイソプロピルエーテルに滴下し、白色の固形物を沈析させた。固形分を吸引濾過した後に、塩化メチレンに溶解し、晶析操作を繰り返した。減圧乾燥の後に P B L A - P E G - P B L A 構造の A <sup>1</sup> B A <sup>2</sup> 型トリブロックコポリマーを得た。

得られたポリマーの <sup>1</sup> H - N M R 並びに、G P C によるセグメント B の数平均

## 10

分子量、セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>の合計数平均分子量及び得られたポリマーの数平均分子量を測定した。結果を表1に示す。また、図1に<sup>1</sup>H-NMRの測定結果及び図2にGPCの分析結果をそれぞれ示す。

なお、<sup>1</sup>H-NMRの測定結果より、3.7 ppmにおけるPEGのメチレンプロトン(1814H)及び7.5 ppmにおける芳香族プロトンの積分比は85.3 : 5であった。この積分比より計算したPBLAの繰り返し数は約50ユニットであった。また、GPC測定結果より、 $M_w/M_n = 1.07$ であり、得られたポリマーは比較的単分散なポリマーであることが判った。

実施例2

BLA-NCA量を、PEGに対して64当量とした以外は実施例1と同様に、PBLA-PEG-PBLA構造のA<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型トリブロックコポリマーを得た。得られたポリマーについて実施例1と同様な分析を行なった。結果を表1に示す。<sup>1</sup>H-NMRの測定結果より、3.7 ppmにおけるPEGのメチレンプロトン(1814H)及び7.5 ppmにおける芳香族プロトンの積分比は46.2 : 5であった。この積分比より計算したPBLAの繰り返し数は約40ユニットであった。また、GPC測定結果より、 $M_w/M_n = 1.07$ であり、得られたポリマーは比較的単分散なポリマーであることが判った。

実施例3

BLA-NCA量を、PEGに対して100当量とした以外は実施例1と同様に、PBLA-PEG-PBLA構造のA<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型トリブロックコポリマーを得た。得られたポリマーについて実施例1と同様な分析を行なった。結果を表1に示す。<sup>1</sup>H-NMRの測定結果より、3.7 ppmにおけるPEGのメチレンプロトン(1814H)及び7.5 ppmにおける芳香族プロトンの積分比は29.5 : 5であった。この積分比より計算したPBLAの繰り返し数は約60ユニットであった。また、GPC測定結果より、 $M_w/M_n = 1.08$ であり、得られたポリマーは比較的単分散なポリマーであることが判った。

実施例4

BLA-NCAの代わりにγ-ベンジルーL-グルタメート-N-カルボン酸

## 1 1

無水物(BLG-NCA)を用いた以外は実施例1と同様に、PBLG-PEG-PBLG構造のA<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型トリブロックコポリマーを得た。得られたポリマーについて実施例1と同様な分析を行なった。結果を表1に示す。<sup>1</sup>H-NMRの測定結果より、3.7 ppmにおけるPEGのメチレンプロトン(1814H)及び7.5 ppmにおける芳香族プロトンの積分比は89.5 : 5であった。この積分比より計算したPBLGの繰り返し数は約60ユニットであった。また、GPC測定結果より、Mw/Mn = 1.09であり、得られたポリマーは比較的単分散なポリマーであることが判った。

比較例1

PEGとして数平均分子量4000のPEGを用い、BLA-NCA量を数平均分子量4000のPEGに対して16当量とした以外は実施例1と同様に、PBLA-PEG-PBLA構造のA<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型トリブロックコポリマーを得た。得られたポリマーについて実施例1と同様な分析を行なった。結果を表1に示す。<sup>1</sup>H-NMRの測定結果より、3.7 ppmにおけるPEGのメチレンプロトン(1814H)及び7.5 ppmにおける芳香族プロトンの積分比は36.8 : 5であった。この積分比より計算したPBLAの繰り返し数は約10ユニットであった。また、GPC測定結果より、Mw/Mn = 1.06であり、得られたポリマーは比較的単分散なポリマーであることが判った。

比較例2

乾燥不活性ガス雰囲気下、両末端にアミノプロピル基を有するPEG(2000 g/mol) 2.0 gを、40℃の油浴中でクロロホルム10 mlに溶解し、BLA-NCA 2.0 g (PEG 1モルに対して8当量)を加えた。

2時間反応を行なった後にヘキサメチレンジイソシアネート(HDI) 170 mg (PEG 1モルに対して1当量)を加えて、更に1時間反応を行なった。次に、反応混合物を、氷冷したジイソプロピルエーテルに滴下し、白色の固形物を沈析させた。固形物を吸引濾過した後に、塩化メチレンに溶解して晶析操作を繰り返した後、減圧操作を行って、PBLA-PEG-PBLAを含むマルチブロックコポリマーを得た。

## 12

得られたポリマーの<sup>1</sup>H-NMR並びに、GPCによるセグメントBの数平均分子量、セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>の合計数平均分子量及び得られたポリマーの数平均分子量を測定した。結果を表1に示す。

比較例3及び4

HDI量を12.8g(PEG 1モルに対して0.75当量)(比較例3)又はHDI量を14.9mg(PEG 1モルに対して0.875当量)(比較例4)とした以外は比較例2と同様にPBLA-PEG-PBLAを含むマルチブロックコポリマーを得た。

得られたポリマーの<sup>1</sup>H-NMR並びに、GPCによるセグメントBの数平均分子量、セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>の合計数平均分子量及び得られたポリマーの数平均分子量を測定した。結果を表1に示す。

表1

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
セグメントB 分子量	20,000	20,000	20,000	20,000	4,000	2,000	2,000	2,000
セグメントA <sup>1</sup> +A <sup>2</sup> の分子量	10,000	8,000	12,000	4,000	2,000	1,600	1,600	1,600
NMR積分比	85.3:5	46.5:5	29.5:5	89.5:5	36.8:5	22.8:5	22.5:5	22.7:5
A <sup>1</sup> +A <sup>2</sup> 算出 ユニット数	50	40	60	20	10	8	8	8
全分子量	30,000	28,000	32,000	24,000	6,000	33,000	21,000	25,500
分散比 Mw/Mn	1.07	1.07	1.08	1.09	1.06	1.31	1.33	1.41

分子量は数平均分子量を示す。

実施例5

実施例1において合成したトリブロックコポリマー500mgに、塩化メチレン5mlを加え、5分間超音波照射することによりポリマーを完全に溶解させた。このポリマー溶液を60mmφのシャーレに注ぎ、2時間室温において溶媒を蒸散させた。更に、55℃の恒温槽中で2時間乾燥させることにより無色透明のシートを得た。

このシートを水中に投入すると徐々に膨潤し、無性透明のハイドロゲルを形成した。このハイドロゲルは、室温において3ヶ月以上静置しても溶解することは

## 13

なかった。

得られたシート及びハイドロゲルを用いて上述の各試験を行なった。生体内分解試験結果を図3に、癒着防止試験結果を表2に、及び引張り強度試験結果を表3にそれぞれ示す。

#### 比較例5

比較例1で合成した数平均分子量6000のトリブロックコポリマーを用いた以外は、実施例5と同様にシートを得た。得られたシートについて実施例5と同様に生体内分解性試験を行った。結果を図3に示す。また、13匹のラットを用いて癒着防止試験を行なった。結果を表2に示す。

図3より、比較例5で得られた、数平均分子量6000のトリブロックコポリマーを用いたシートは崩壊速度が速すぎ、術後1日目にほとんど消失した。一方、実施例5で得られた、数平均分子量30000のトリブロックコポリマーを用いたシートは、理想的な崩壊速度を有することがわかった。

また、実施例1～4で得られた、疎水性のポリ修飾アミノ酸としてのPBLA又はPBLGを含むトリブロックコポリマーは、ベンジルエステルが加水分解されることにより水溶性であり、この様なトリブロックコポリマーを用いて作成されたシートは、水酸化ナトリウム水溶液中ではエステル部が加水分解されることにより数分以内に完全に消失し、マウスの腹腔内に埋入した場合、マウスに異常は全く認められず、且つ3日後に開腹するとシートは完全に分解されて消失しているという優れた効果を示す。

#### 比較例6

ヒアルロン酸ナトリウム(ヒアロン酸Na)とカルボキシメチルセルロース(CMC)とを2:1で有する市販の合成吸収性癒着防止シート(Gezyme社製)を用い、14匹のラットにより癒着防止試験を行なった。結果を表2に示す。

#### 比較例7

再生酸化セルロースを有する市販の合成吸収性癒着防止シート(ジョンソン&ジョンソン(株)製)を用い、11匹のラットにより癒着防止試験を行なった。結果を表2に示す。

表 2

	実施例 5	比較例 5	比較例 6	比較例 7
癒着あり(匹)	8	1 0	9	1 0
癒着なし(匹)	9	4	2	3
試験数(匹)	1 7	1 4	1 1	1 3
癒着防止率(%)	5 3	2 9	1 8	2 3

実施例 6

実施例 1 において合成したトリブロックコポリマーの代わりに、実施例 2 において合成したトリブロックコポリマーを用いた以外は、実施例 5 と同様に無色透明シート及びハイドロゲル調製した。得られたハイドロゲルについて実施例 5 と同様に引張り強度試験を行なった。結果を表 3 に示す。

比較例 8 ～ 1 0

実施例 1 において合成したトリブロックコポリマーの代わりに、比較例 5 において合成したマルチブロックコポリマー(比較例 8)、比較例 6 において合成したマルチブロックコポリマー(比較例 9)及び比較例 7 において合成したマルチブロックコポリマー(比較例 1 0)をそれぞれ用いた以外は、実施例 5 と同様に無色透明シート及びハイドロゲル調製した。得られたハイドロゲルについて実施例 5 と同様に引張り強度試験を行なった。結果を表 3 に示す。

表 3

	実施例 5	実施例 6	比較例 8	比較例 9	比較例 10
最大荷重(gf/mm <sup>2</sup> )	1 2 5. 9	8 9. 3	4 7. 6	7 3. 2	6 5. 1
伸び (%)	2 8 2. 0	2 2 5. 2	9 1. 2 2	1 3 2. 4	1 3 1. 6

以上の結果から、本発明のポリマーは、生体内で適当な分解性を有する材料であることがわかる。また本発明のポリマーは生体内分解性材料としてシート状でマウスの腹腔内に埋入した場合、マウスに異常は全く認められず、且つ 3 日後に開腹するとシートは完全に分解されて消失し、癒着しないという優れた効果を示し、且つ良好な力学的特性を示す。従って、本発明のポリマーは、生体内分解性材料又は組織癒着防止膜等に好適であることがわかる。

## 請求の範囲

- 1) 修飾アミノ酸を有するセグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>と、数平均分子量8000以上のポリエチレングリコールからなるセグメントBとからなり、セグメントBの一端にセグメントA<sup>1</sup>が結合し、セグメントBの他端にセグメントA<sup>2</sup>が結合した、数平均分子量10000～600000のA<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型のポリマー。
- 2) セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>は同一若しくは異なっても良く、それぞれが有する修飾アミノ酸が、ポリ-β-ベンジル-L-アスパルテート、ポリ-β-ベンジル-L-グルタメート及びこれらの混合物からなる群より選択される請求の範囲1に記載のポリマー。
- 3) セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>が、それぞれブロックセグメントであり、A<sup>1</sup>BA<sup>2</sup>型のトリブロックコポリマーであることを特徴とする請求の範囲1に記載のポリマー。
- 4) セグメントA<sup>1</sup>及びセグメントA<sup>2</sup>の合計の数平均分子量が1000～300000である請求の範囲1に記載のポリマー。
- 5) 請求の範囲1に記載のポリマーを含む生体内分解性材料。
- 6) 請求の範囲5に記載の生体内分解性材料から実質的になる組織癒着防止膜。
- 7) 請求の範囲5に記載の生体内分解性材料から実質的になる人工硬膜。
- 8) 請求の範囲5に記載の生体内分解性材料から実質的になる縫合糸。
- 9) 請求の範囲5に記載の生体内分解性材料から実質的になるインプラント製材。
- 10) 請求の範囲5に記載の生体内分解性材料から実質的になる薬物徐放性基材。



1 / 2

図 1

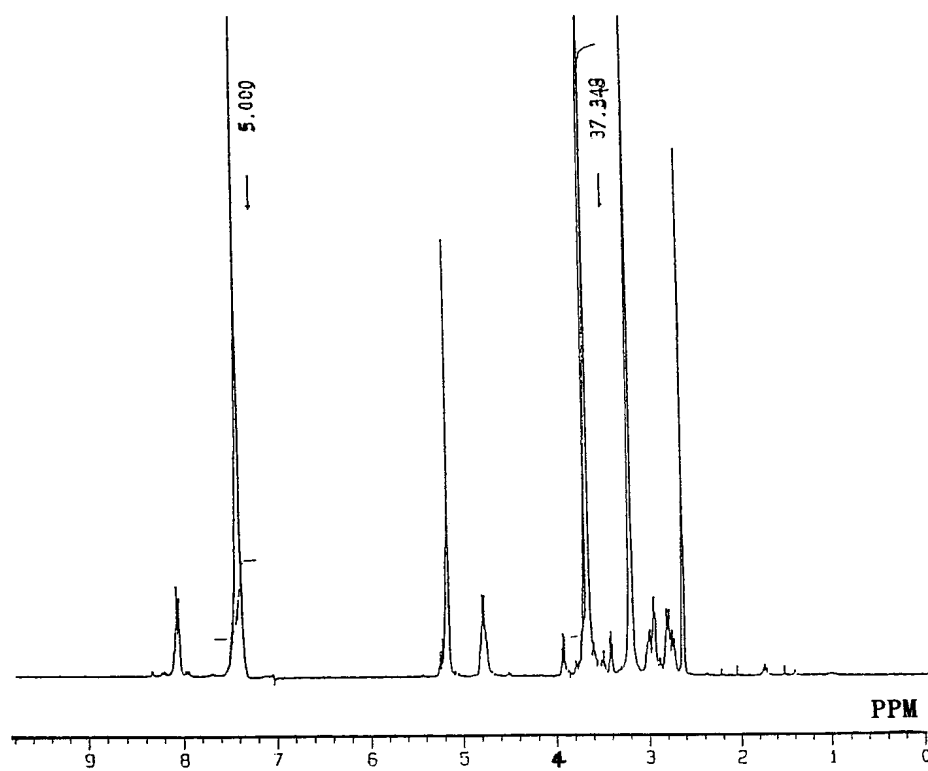
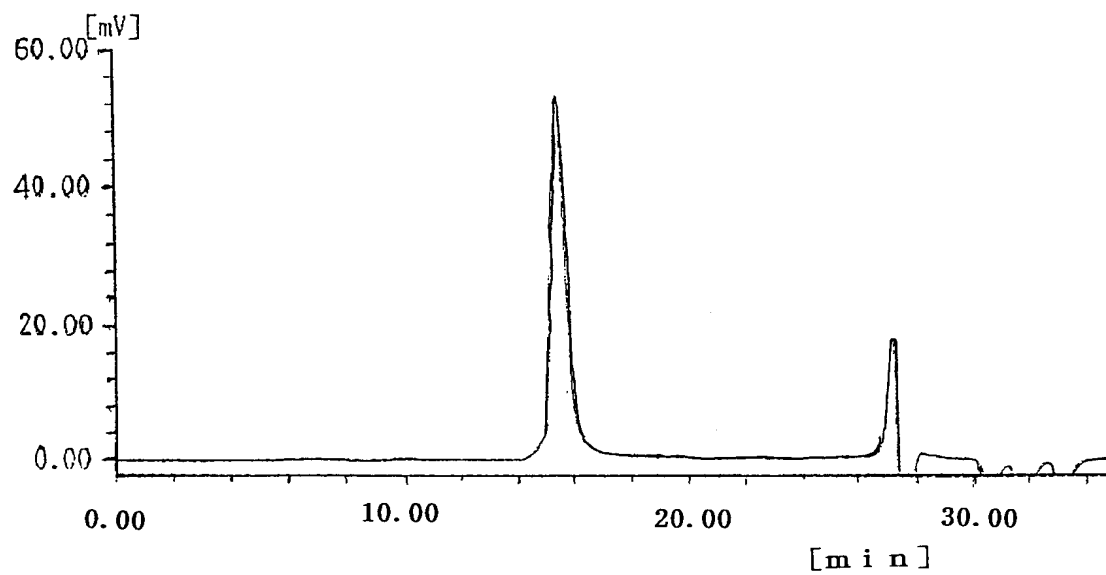
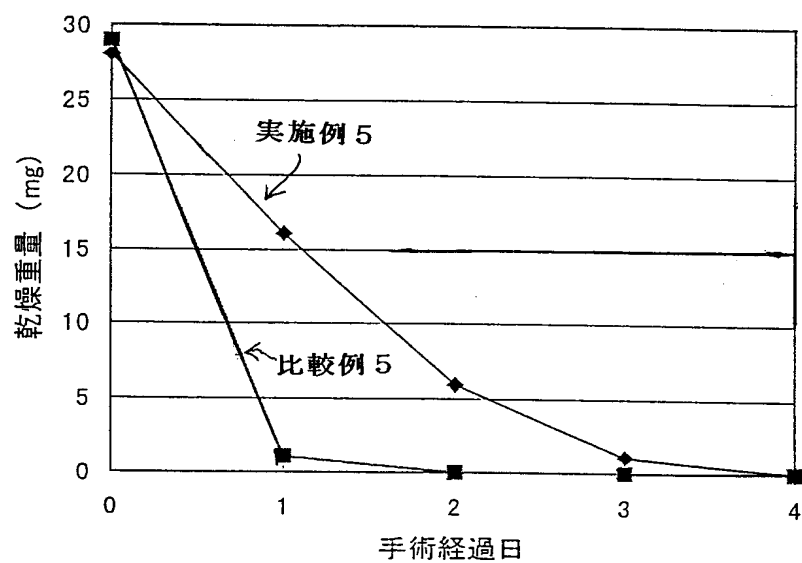


図 2



2 / 2

図 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03181

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup>, C08G 69/44, C08G 81/00, C08G 65/333, A61L 27/14, A61L 17/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup>, C08G 69/00-69/50, C08G 81/00-81/02, C08G 65/333, A61L 27/14-27/24, A61L 17/10-12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2000	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Polymer Journal, Vol.19, No.4, (1987) Kohei Kugo et al., "Synthesis and Conformations of A-B-A Tri-Block Copolymers with Hydrophobic Poly (g-benzyl L-glutamate) and Hydrophilic Poly (ethylene oxide), pp.375-381	1-10
A	Yukihiro HISAGO et al., "Poly ( $\beta$ -benzil-L-aspartate) wo fukumu ABA gata Block Kyoujugoutai no Gousei to sono Saibou Secchakusei", Koubunshi Ronbunshu, Vol.42, No.11, (November, 1985) pp.731-738	1-10
A	WO, 92-00748, A1 (ENZON INC.), 23 January, 1992 (23.01.92), Claims; implementation example & JP, 05-508879, A	1-10
A	WO, 92/16555, A1 (ENZON INC.), 01 October, 1992 (01.10.92), Claims; implementation example & JP, 06-506217, A	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\*

"A"

Special categories of cited documents:  
document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E"

earlier document but published on or after the international filing date

"L"

document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O"

document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P"

document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 August, 2000 (15.08.00)

Date of mailing of the international search report

29 August, 2000 (29.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03181

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 397307, A2 (Research Development Corporation of Japan), 14 November, 1990 (14.11.90), Claims; implementation example & JP, 02-300133, A	1-10
A	JP, 63-132939, A (Agency of Industrial Science and Technology), 04 June, 1988 (04.06.88), Claims; implementation example (Family: none)	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> , C08G 69/44, C08G 81/00, C08G 65/333, A61L 27/14, A61L 17/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> , C08G 69/00-69/50, C08G 81/00-81/02, C08G 65/333, A61L 27/14-27/24, A61L 17/10-12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1926-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2000年 日本国実用新案登録公報 1996-2000年 日本国登録実用新案公報 1994-2000年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語). CA (STN) REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Polymer Journal, Vol.19, No.4, (1987) Kohei Kugo et al., "Synthesis and Conformations of A-B-A Tri-Block Copolymers with Hydrophobic Poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate) and Hydrophilic Poly(ethylene oxide), pp375-381	1-10
A	高分子論文集、第42巻、第11号、(11月、1985年) 久後行平 他4名、「ポリ( $\beta$ -ベンジル-L-アスパルテート)を含むABA型ブロック共重合体の合成とその細胞接着性」731-738頁	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15.08.00		国際調査報告の発送日 29.08.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 小野寺 務 電話番号 03-3581-1101 内線 3457

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 92-00748, A1 (ENZON INC.) 23. 1月. 1992 (23. 01. 92) クレーム、実施例 & JP, 05-508879, A	1-10
A	WO, 92/16555, A1 (ENZON INC.) 01. 10月. 1992 (01. 10. 92) クレーム、実施例 & JP, 06-506217, A	1-10
A	EP, 397307, A2 (Reserch Development Corporation of Japan) 14. 11月. 1990 (14. 11. 90) クレーム、実施例 & JP, 02-300133, A	1-10
A	JP, 63-132939, A (工業技術院長) 04. 6月. 1988 (04. 06. 88) 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1-10